



## 膵癌細胞 膵星細胞相互作用を司る分子機構の解明

著者	滝川 哲也
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16262号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/61046">http://hdl.handle.net/10097/61046</a>

# 学 位 論 文 要 約

博士論文題目 ..... 膵癌細胞-膵星細胞相互作用を司る分子機構の解明

..... 東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

..... 内科病態学講座 ..... 消化器病態学分野

氏名 ..... 滝川 哲也

近年、膵癌細胞と膵星細胞の相互作用が注目されており、両者は互いに作用しながら膵癌にとって有利な環境を構築していくものと考えられている。膵癌細胞-膵星細胞相互作用におけるこれまでの知見から、膵星細胞の膵癌幹細胞への関与や、両者の相互作用におけるマイクロ RNA やエクソソームによる制御機構の存在が予想される。そこで膵癌細胞-膵星細胞相互作用を司る分子機構の更なる解明を目的に、膵癌幹細胞やマイクロ RNA、エクソソームの存在に着目して検討を行った。1 つ目のテーマとして膵星細胞の膵癌幹細胞 stemness への関与について検討を行った。In vitro の実験において、ヒト膵星細胞との間接共培養で膵癌細胞のスフェロイド形成能や stemness 関連マーカーである ABCG2 (ATP-binding cassette transporter G2)、Nestn、LIN28 の messenger RNA 発現が増強された。また、in vivo の実験ではヒト膵星細胞の存在は膵癌細胞の腫瘍形成能を増強した。膵星細胞は膵癌幹細胞の stemness 制御に関わっていると考えられた。2 つ目のテーマとして、膵癌細胞-膵星細胞相互作用を司るマイクロ RNA の同定とその制御機構の解明を目的に検討を行った。膵癌細胞において、ヒト膵星細胞との間接共培養により複数のマイクロ RNA の発現レベルが変化していた。その中で miR-210 が最も顕著な発現上昇を呈しており、miR-210 の発現抑制系を作成しさらなる検討を行ったところ、miR-210 は ERK (Extracellular Signal-regulated Kinase) 経路と PI3K (Phosphoinositide 3-Kinase)/Akt 経路を介して膵癌細胞の stemness や EMT (Epithelial-Mesenchymal Transition; 上皮間葉転換) 制御に関わっていることが明らかとなった。膵癌細胞の stemness と EMT に関わる miR-210 は、新たな治療法を開発していくうえでの有用なターゲットの一つになりうる可能性がある。3 つ目のテーマとして、膵癌細胞-膵星細胞相互作用におけるエクソソームを介する情報伝達機構の解明を目的に検討を行った。ヒト膵星細胞の培養上清からエクソソームを単離し、ヒト膵星細胞とのマイクロ RNA 発現プロファイルの相違をマイクロアレイにて検討した。ヒト膵星細胞と比較しエクソソームにおいて安定して発現が変動しているマイクロ RNA を多数認め、エクソソームは何らかの機構で内包するマイクロ RNA の選別を行っているものと考えられた。また、膵癌細胞をヒト膵星細胞由来エクソソームで処理することで、ケモカイン類や SAA (Serum Amyloid A; 血清アミロイド A) などの複数の遺伝子で顕著な発現上昇を認め、細胞増殖能も増強されていた。更なる検討が必要であるが、膵癌細胞-膵星細胞相互作用においてエクソソームを介する情報伝達機構が存在することを示唆する結果

(書式 18) 課程博士

であった。幹星細胞と幹癌細胞の相互作用に関して多くの事実が明らかになっているが、現状としてはまだ臨床的に応用できる段階には至っていない。Stemness やマイクロ RNA、エクソソームは多種の癌で診断や治療への応用が活発に議論されている領域であり、幹癌における新規診断法や治療法の開発につなげていくために、さらなる知見の集積が期待される。